Service de chirurgie générale

C.H.U. de Tizi ouzou

Tumeurs du pancréas

Pr. M. HABAREK
Service de chirurgie générale
C.H.U. de Tizi ouzou
m-habarek@ummto.dz

Objectifs :

– Diagnostiquer une tumeur du pancréas.

Les tumeurs du pancréas peuvent être classées de différentes manières :

- ✓ Selon la nature **bénigne** ou **maligne**
- ✓ Selon le type de cellules à l'origine du processus tumoral : exocrines (au premier rang desquelles l'adénocarcinome), **endocrines** ou exceptionnellement conjonctives, ou autre (métastases, etc).
- ✓ Selon leur aspect radiologique, **kystique ou solide.**

Au sein de chaque catégorie, de nombreux types histologiques peuvent être individualisées.

Tumeurs malignes	Tumeurs bénignes
Adénocarcinome ductulaire **Tumeur neuro-endocrine** Cystadénocarcinome mucineux Tumeur à cellules acinaires Tumeur pseudopapillaire et kystique Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse (TIPMP) Pancréatoblastome Carcinome épidermoïde Métastases (rein, sein, etc.), lymphome	**Tumeur neuro-endocrine** **(insulinome, gastrinome, etc)** Cystadénome séreux Cystadénome mucineux Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse (TIPMP)

A/ Introduction

1. Épidémiologie

- ✓ Environ 7000 nouveaux cas par an en France ; mortalité très élevée.
- ✓ C'est une maladie rare avant 45 ans.
- ✓ Plus fréquent chez l'homme
- ✓ Taux de survie moyen à 5 ans de moins de 3 %.

2. Facteurs de risque

- ✓ Âge, sexe masculin, race (Noirs américains, Europe de l'Est, Canada : incidence élevée ; Afrique, Inde : faible incidence).
- ✓ Tabac : risque relatif de 2 à 4.
- ✓ Diabète (peut être une conséquence paranéoplasique, mais est aussi un facteur favorisant de cancer du pancréas.).
- ✓ Pancréatite chronique (probablement liée au processus inflammatoire chronique).
- ✓ Lésions précancéreuses (TIPMP, cystadénome mucineux).
- ✓ Facteurs génétiques (5 % des cancers) :
  - Formes familiales, avec risque augmenté en fonction du nombre d'apparentés atteints. Ces formes sont définies par deux cas au premier degré.
  - Formes survenant au cours d'un syndrome de prédisposition au cancer du fait d'une mutation donnée (mutation BRCA2, syndrome de Peutz-Jeghers, pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), HNPCC…).
- ✓ L'alcool est un facteur qui entraîne peu de sur-risque mais va souvent de pair avec le tabagisme et est responsable de pancréatite chronique.

Il n'existe pas de test de dépistage du cancer du pancréas.

3. Anatomopathologie

a)Macroscopie

- ✓ L'adénocarcinome se situe au niveau de la **tête** dans 70 % des cas, au niveau du corps dans 15 % des cas et de la queue dans 5 % des cas. Il est diffus dans 10 % des cas.
- ✓ Il s'agit soit d'une tumeur indurée avec parfois des calcifications soit d'une tumeur friable et molle.

b) Microscopie

- ✓ **Adénocarcinome** développé à partir des cellules épithéliales du pancréas exocrine d'origine canalaire dans la majorité des cas (adénocarcinome ductal).
- ✓ Les variantes histologiques d'adénocarcinome sont définies par une classification OMS.

- ✓ Les diagnostics différentiels histologiques de l'adénocarcinome sont les autres tumeurs solides pancréatiques : tumeur endocrine, métastase, lymphome.

B/Diagnostic

1. Formes cliniques

a) Formes typiques

Le diagnostic de cancer de la tête du pancréas (localisation la plus fréquente) est facilement suspectée devant les signes suivants ; d'autant plus qu'ils sont associés :

- ✓ **Ictère choléstatique** (cutanéomuqueux, +/- prurit, avec selles décolorées).
- ✓ **Douleurs épigastriques** solaires, transfixiantes (la douleur témoigne souvent d'un envahissement de la région cœliaque).
- ✓ Altération de l'état général avec **amaigrissement** +++.
- ✓ **Grosse vésicule** palpable à l'examen clinique, inconstant mais évocateur.
- ✓ Terrain compatible (âge, sexe, alcoolotabagisme)

On suspecte alors un obstacle néoplasique de la voie biliaire, cancer de la tête du pancréas au premier rang. Le premier examen complémentaire à réaliser est une échographie abdominale.

b) Formes atypiques

- ✓ Pancréatite aiguë.
- ✓ Douleurs intenses +++, parfois formes pseudo-rhumatologiques (douleurs dorsales)
- ✓ Formes psychiatriques : syndrome dépressif.
- ✓ Diabète d'apparition récente, révélant le cancer.
- ✓ Thromboses veineuses.

c) Formes métastatiques

2. Examen physique

- ✓ L'examen recherche des signes locaux régionaux (retentissement) et généraux (métastases)
  - Un ictère cutanéo-muqueux avec urines foncées et selles décolorées.
  - Une hépatomégalie.
  - Une grosse vésicule (de grande valeur diagnostique).
  - Un ganglion de Troisier, une ascite, des nodules de carcinose au toucher rectal.

3. Examens complémentaires

a) Biologie

Aucun examen biologique n'est spécifique. Il existe souvent :

- Une choléstase (GGT et PAL) et un ictère (BC et BT) en cas d'obstruction des voies biliaires

- Un syndrome inflammatoire.
- Une élévation de la glycémie.
- Une élévation des marqueurs tumoraux : ACE et CA 19-9 (attention ! ce marqueur n'est pas spécifique, il augmente en cas de choléstase, de diabète déséquilibré,..). Ils ne constituent en aucun cas un examen de dépistage mais peuvent être utilisés dans le suivi post-opératoire.

b) Morphologie

✓ Le bilan morphologique a pour but d'évoquer le diagnostic, et de juger de l'envahissement veineux, artériel, ganglionnaire et à distance (foie, péritoine,…). C'est grâce à ce bilan que la tumeur sera dite d'allure localisée ou métastatique, résécable ou non. Ce bilan initial diagnostique est à la base de toute la stratégie thérapeutique (arbre décisionnel).

✓ **Échographie abdominale :**

- Elle permet d'évoquer le diagnostic devant une masse pancréatique, mais aussi :
  - ➢ De visualiser la dilatation des voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques.
  - ➢ D'explorer le reste du pancréas (20 % d'échec).
  - ➢ De visualiser le foie, de rechercher une ascite, une carcinose péritonéale, une thrombose portale.

L'échographie peut être prise en défaut, en raison de l'interposition de gaz digestifs, d'une tumeur de petite taille, ou de l'opérateur-dépendance. L'examen de référence est alors le **SCANNER.**

✓ **Scanner spiralé avec reconstruction vasculaire :**

- Il permet de visualiser des lésions de plus petite taille, de définir le siège de l'obstacle et l'extension tumorale aux pédicules splénique, mésentérique et au tronc porte ainsi qu'aux organes de voisinage. Il permet de rechercher des adénopathies coeliomésentériques, rétro-péritonéales et des signes indirects : dilatation biliaire et/ou du canal de Wirsung, atrophie parenchymateuse d'amont. Il recherche également des métastases viscérales (scanner thoracoabdominopelvien). Le scanner peut aussi être pris en défaut en cas de petite tumeur < 2cm. En cas de forte suspicion de cancer du pancréas, c'est l'echo-endoscopie qui permet de trancher, quelle que soit la taille de la tumeur, avec une très forte sensibilité. Cependant, elle est un examen invasif.

✓ **Échoendoscopie :**

- Examen de seconde intention.
- Elle permet de faire le diagnostic de petites tumeurs non visibles sur le TDM, d'évaluer l'extension ganglionnaire et l'envahissement portal avec précision.
- IRM: L'angio IRM est une bonne alternative au scanner avec reconstruction, avec des performances équivalentes.

- ✓ TEP-SCAN :
  - ➢ Aucune indication validée pour l'instant dans le cadre du bilan diagnostique de l'adénocarcinome pancréatique.

c) Biopsie

Il faut réaliser une biopsie
- ✓ en cas de **doute** sur la nature tumorale
- ✓ en cas de **tumeur non résécable** selon le bilan d'imagerie, car il existe des tumeurs malignes autres que l'adénocarcinome (justifiant d'un traitement différent) et des tumeurs bénignes du pancréas.

Il faut la réaliser sous échoendoscopie si la tumeur est résécable, car le trajet de ponction est réséqué en même temps que la tumeur.

Il ne faut pas réaliser de biopsie en l'absence de doute diagnostic devant une tumeur résécable, la chirurgie étant alors indiquée d'emblée.

C/ Classification et résécabilité

a) Classifications

La classification TNM (AJCC 2002, 6ème version)

Tumeur (T) :

Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre

T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre

T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : tumeur étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Adénopathies (N) : (minimum10 ganglions examinés)

La classification TNM (AJCC 2002, 6ème version)

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : envahissement des ganglions lymphatiques régionaux

Métastases viscérales (M) :

M0 : pas de métastase,

M1 : présence de métastase(s) à distance

A titre indicatif, les tumeurs sont également regroupées en stades

Stade 0 : TisN0M0

Stade IA : T1, N0, M0

Stade IB : T2, N0, M0

Stade IIA : T3, N0, M0

Stade IIB : T1-3, N1, M0

Stade III : T4, tout N, M0

Stade IV : M1 quel que soit T et N.

b) Opérabilité

Critères de NON-OPERABILITE d'une tumeur solide du pancréas

- ✓ Contre-indication opératoire à une résection pancréatique

Il s'agit d'une circonstance où la tumeur peut être résécable anatomiquement, mais l'état du malade contre-indique une intervention lourde (insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale avancée, cirrhose avec hypertension portale…)

- ✓ Présence de métastase(s) viscérale(s) ou carcinose péritonéale, situations où la survie n'est que de quelques mois
- ✓ Tumeur inextirpable (Critères de non-résécabilité, établis par le scanner avec reconstruction +/- échoendoscopie) :
  - ➢ infiltration des structures vasculaires postérieures (aorte, artère mésentérique supérieure, tronc cœliaque, lame rétroporte)
  - ➢ Envahissement ganglionnaire autre que local (hile hépatique, rétropéritoine, racine du mésentère, métastase ganglionnaire à distance), car pronostic très sombre

La résécabilité d'une tumeur pancréatique solide, non kystique, est définie par l'imagerie préopératoire et permet de guider la stratégie thérapeutique. Cependant, la tumeur apparaît non résécable en peropératoire dans environ 1/3 des cas. La cœlioscopie exploratrice peut être utile.

D/ Traitement

1. Traitement curatif

Céphalique : duodénopancréatectomie céphalique.
Cancer corporéocaudal : splénopancréatectomie gauche.
Le curage ganglionnaire étendu n'est pas recommandé.

2. Traitement palliatif

a) Traitements médicaux

- ✓ Chimiothérapie :
  - En cas de cancer du pancréas métastatique ou non opérable, si l'état du malade le permet (balance bénéfices-risques)
  - De nombreux protocoles sont en cours.
- ✓ Radiothérapie :
  - Surtout utilisée à visée antalgique.
- ✓ Antalgiques :
  - Ils sont fondamentaux dans cette maladie afin d'améliorer la qualité de vie.
  - La douleur est plurifactorielle : atteinte du plexus cœliaque (douleurs d'envahissement), sténose duodénale, carcinose, obstruction biliaire, syndrome dépressif.

- Les antalgiques de niveau III sont largement utilisés.

✓ Traitement d'un syndrome dépressif associé

b) Chirurgie palliative

✓ Traitement chirurgical

La chirurgie permet de réaliser une « double-dérivation », digestive et biliaire, pour éviter les conséquences de l'obstruction biliaire et duodénale par la tumeur. Ce geste peut être réalisé de façon programmée, ou en per-opératoire si l'on découvre une tumeur non résécable. Il associe deux anastomoses : cholédoco-duodénale et gastro-jéjunale. Lors de ce traitement il est également possible de procéder à une alcoolisation du plexus cœliaque, à visée antalgique.
Cette approche est préférablement utilisée lorsque la survie prévisible est supérieure à 6 mois (absence de métastases viscérales et de carcinose).

✓ Traitement endoscopique

Le traitement endoscopique permet de lever un obstacle biliaire par la pose d'une prothèse, et de traiter une sténose duodénale par une endoprothèse duodénale. Ce traitement palliatif est le traitement de choix en cas de pronostic < 6 mois. Aucune des deux approches n'est supérieure à l'autre en termes de résultats.

E/ Pronostic

✓ Globalement mauvais.

✓ En cas de traitement curatif, la survie à 5 ans est de 20 % environ.

✓ En cas de traitement palliatif et adjuvant, la survie moyenne varie entre 6 mois et 14 mois.

TUMEURS ENDOCRINES DU PANCRÉAS

- ✓ Elles peuvent être uniques ou multiples, atteignant le pancréas, mais également hypophyse, les surrénales, la thyroïde, les parathyroïdes, et s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple. Elles peuvent être associées (tumeur fonctionnelle) ou non (tumeur non fonctionnelle) à une sécrétion hormonale. Les manifestations cliniques, comme pour les autres tumeurs endocrinologiques (ex. hypophyse), peuvent donc être dues au **syndrome tumoral** ou à la **sécrétion hormonale**. **Le diagnostic** est également marqué par la recherche d'un taux hormonal anormal. Le premier site métastatique est le foie. Leur pronostic est variable, meilleur que celui de l'adénocarcinome.

Type de tumeur	Fréquence	Clinique	Tests diagnostics
Insulinome	++	Hypoglycémie	
Gastrinome	++	Ulcère duodénal + diarrhée (syndrome de Zollinger Ellison)	Test à la sécrétine
Tumeur non fonctionnelle	++	Découverte fortuite ou, syndrome tumoral : papillon d'une masse, compression d'un organe de voisinage	Aucun
VIPome	Rare	Diarrhée aqueuse profuse volumogénique, hypokaliémie, achlorydrie	Epreuve de jeûne négative : diarrhées sécrétoire
Glucagonome	Très rare	Diabète, cachexie	

TUMEURS KYSTIQUES DU PANCRÉAS

Les tumeurs kystiques du pancréas peuvent être bénignes, « frontières » ou malignes, définies par une classification OMS en 2000. Elles sont asymptomatiques et de découverte fortuite dans de nombreux cas. Les principales tumeurs à connaitre sont les cystadénomes séreux (CS) ainsi que les cystadénomes et cystadénocarcinomes mucineux (CM et CKM) et les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), qui peuvent dégénérer. Le principal diagnostic différentiel est le pseudokyste pancréatique .

a) Approche clinico-biologique

- ✓ Les tumeurs kystiques peuvent être asymptomatiques (CS +++)
- ✓ La douleur peut se voir dans tous les types de tumeurs.
- ✓ Ictère inconstant
- ✓ Pancréatite aigue (TIPMP+++, car se sont des tumeurs canalaires)
- ✓ Masse palpable (CS, CM et CKM souvent de grande taille)
- ✓ Diabète
- ✓ Insuffisance exocrine (TIPMP+++)
- ✓ Le CA 19-19 a une faible sensibilité et spécificité.

b) Imagerie

Moyens diagnostiques :

- ✓ Echographie, scanner et pancréato-IRM
- ✓ Echoendoscopie +/- ponction du kyste
- ✓ Explorations intracanalaires (CPRE, endoscopie, mini sonde d'echoendoscopie)

Objectifs de l'imagerie :

- ✓ Etat du canal pancréatique
  - Dilaté ou non
  - Communiquant ou non avec le kyste
- ✓ Lésion kystique
  - Taille
  - Localisation
  - Unique ou multiple
  - Présence de cloisons
  - Calcifications
  - Végétations endo-kystiques
- ✓ Etat du parenchyme pancréatique

c) Caractéristiques des principales tumeurs

Tumeurs du pancréas

Type de tumeur	Généralités	radiologie	malignité	EE- biopsie	Traitement
Cystadenomes serreux (CC)	Fréquent Prédominance féminine Pas de dégénérescence	Le plus souvent : -Nombreux kystes -Petite taille < 2 cm, **calcifications centrales évocatrices** -aspect multikystiques en nid d'abeille -IRM : hypoT1/ hyper T2 Parfois aspect de kyste uniloculaire à paroi fine, sans élément suspect (forme macrokystique)	**Non**	Rarement utile pour les formes multikystiques Ponction discutée pour les formes macrokystiques ACE et CA19-9 bas	**Asymptomatiq = Surveillance** **Symptomatiqu = Chirurgie**
Cystadenomes mucineux (CM* CKM)	Fréquent Prédominance féminine	Lésions uni ou multiloculaires : quelques logettes > 2 cm remplies de liquide épais bien limitées, avec cloisons TDM -Aspect hypodense -Rehaussement de la paroi et des cloisons après injection -calcifications possibles	**Possible** **Critères de malignité** -Epaississement irrégulier des parois -Végétations intrakystiques Taille>= 5 cm Age >55 ans	Pas d'indications si imagerie typique Si doute diagnostic ponction ACE très élevé CA19-9 très élevé	**Exérèse chirurgicale systématique**
TIPMP	Plus rare Sexe ratio = 1	Scanner et IRM++ Tumeur d'origine canalaire avec canal principal et canaux secondaires communiquant avec **le canal de wirsung**	**Possible** **Critères de malignité** Maladie symptomatique Irrégularités de la paroi et végétations Canal principal>= 7cm Canal secondaire>=30mm ACE>=120ng/ml dans le liquide pancréatique	Aspect protubérant de l'ampoule de Vater Issue de mucus transpapillaire Dilatation du canal de wirsung	**Chirurgie dans majorité des c** Surveillance possible Des petites TIPMP Des canaux secondaires

POINTS ESSENTIELS !

- ✓ L'adénocarcinome canalaire du pancréas est la tumeur la plus fréquente (80 % de l'ensemble).
- ✓ Le tabac, le diabète, la pancréatite chronique et certains facteurs génétiques sont les principaux facteurs de risque.
- ✓ L'ictère ou les douleurs solaires sont présentes dans 90 % des cas au moment du diagnostic et témoignent d'un stade avancé.
- ✓ Le diagnostic d'adénocarcinome est effectué le plus souvent sur l'échographie ou le scanner abdominal, l'augmentation du CA 19-9 n'est ni sensible ni spécifique.
- ✓ La biopsie est non systématique avant intervention, systématique en l'absence d'intervention.
- ✓ La biopsie doit être effectuée sous écho-endoscopie en cas de tumeur résécable (résection du trajet de ponction).
- ✓ Le traitement chirurgical est le seul à but curatif, mais il est possible dans moins de 20 % des cas. Le pronostic est globalement mauvais.
- ✓ Les antalgiques, le soutien psychologique et les antidépresseurs constituent une part importante du traitement palliatif des cancers du pancréas.
- ✓ Parmi les tumeurs kystiques du pancréas, seul le cystadénome séreux, dont le diagnostic est certain, ne nécessite pas d'exérèse chirurgicale; le cystadénome mucineux et le plus souvent les TIPMP doivent être traités chirurgicalement.